



MIÇG

Olgularla Dirençli İnvazif Fungal İnfeksiyonların Yönetimi

Olgu Sunumu

Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Evlice

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana bilim Dalı



Olgu 1

56 yaşında erkek hasta

Yüzde ağrı ve şişlik hissi

Bilinen DM tanılı

DM nedeniyle oral antidiyabetik kullanıyor



Dört ay önce COVID-19 nedeniyle yoğun bakım yatış öyküsü

Yüksek akımlı oksijenle takip edilmiş

3 gün 250 mg/gün IV metilprednizolon

10 gün 40 mg IV metilprednizolon

Sonrasında doz azaltılarak kesilmiş

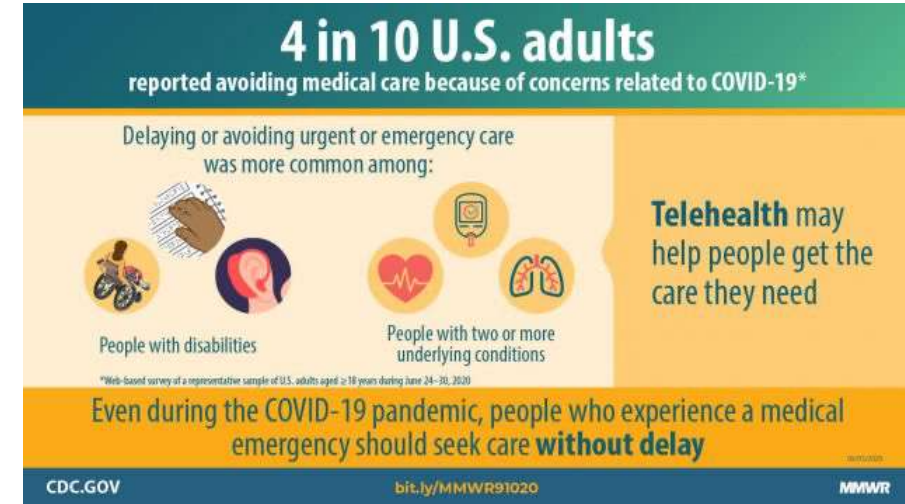


Taburcu olduktan on beş gün sonra diş ağrısı başlıyor

Diş hekimine ulaşma imkanı bulamıyor

Mobil olan üst çene sol molar dişini kendisi çıkarıyor

O bölgede oluşan akıntı nedeniyle aralıklı antibiyotik kullanımı



Bir ay sonra çene cerrahisine yönlendiriliyor

Muayane bulguları:

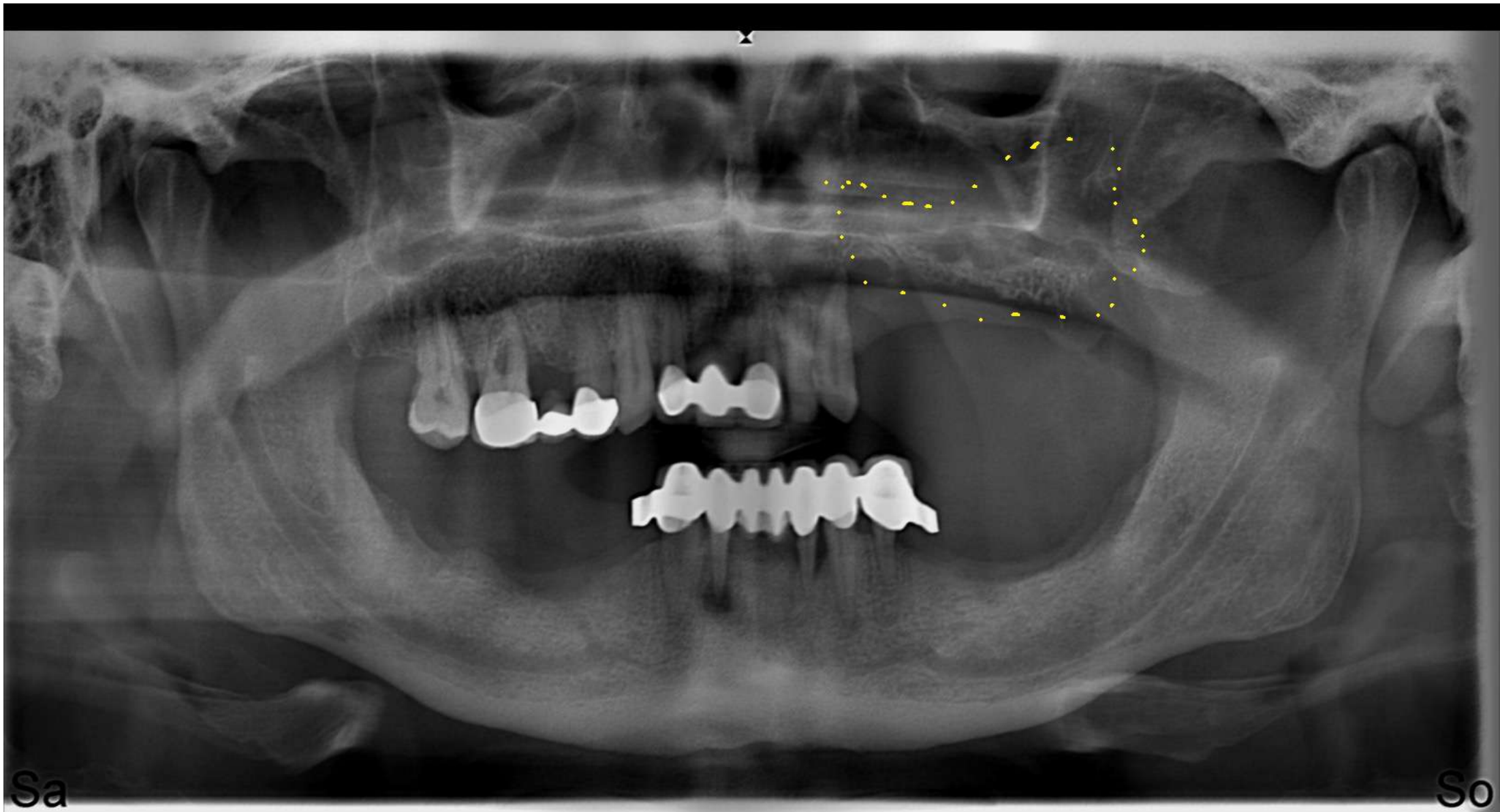
Sol üst maksiller posterior bölgede, sinüs duvarına komşu mukozada açıklık, **oro-antral fistül**,
ekspoze kemik ve akıntı

BT bulguları:

Sol maksiller sinüsün inferior, medial, posterior ve süperior duvarlarında düzensiz çok parçalı düşük dansiteli kemik dokuları

Maksillanın posterior alveolar prosesi ile maksillanın devamlılığında kaybolma

- Klinik ve radyolojik olarak osteomyelit ile uyumlu



Sa

So

Cerrahi:

Maksiller sinüs içeriği debride ediliyor (Hif yapıları)

Sinüs tabanını oluşturan, nekrotik görünümlü, mobil alveoler kemik tek parça halinde çıkarılıyor.

Maksiller sinüsün posterior ve göz tabanını oluşturan superior duvarında etkilenen hareketli kemik segmentleri çıkarılıyor.

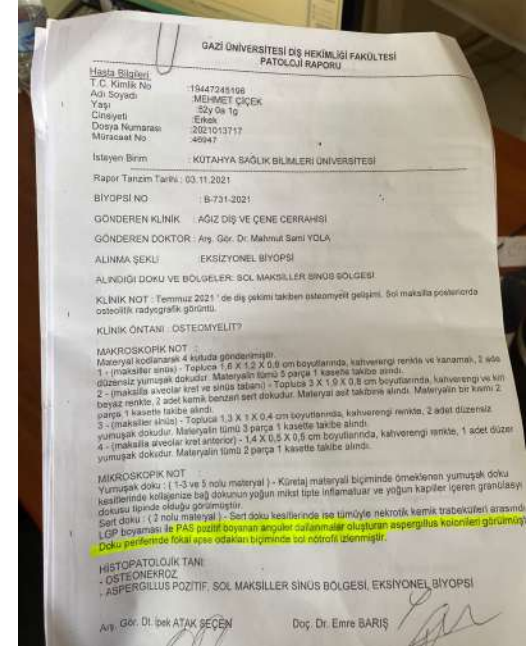


Eksizyonel biyopsi:

Osteonekroz

Doku periferinde fokal apse odakları biçiminde bol nötrofil

PAS pozitif boyanan anguler dallanmalar oluşturan *Aspergillus* kolonileri

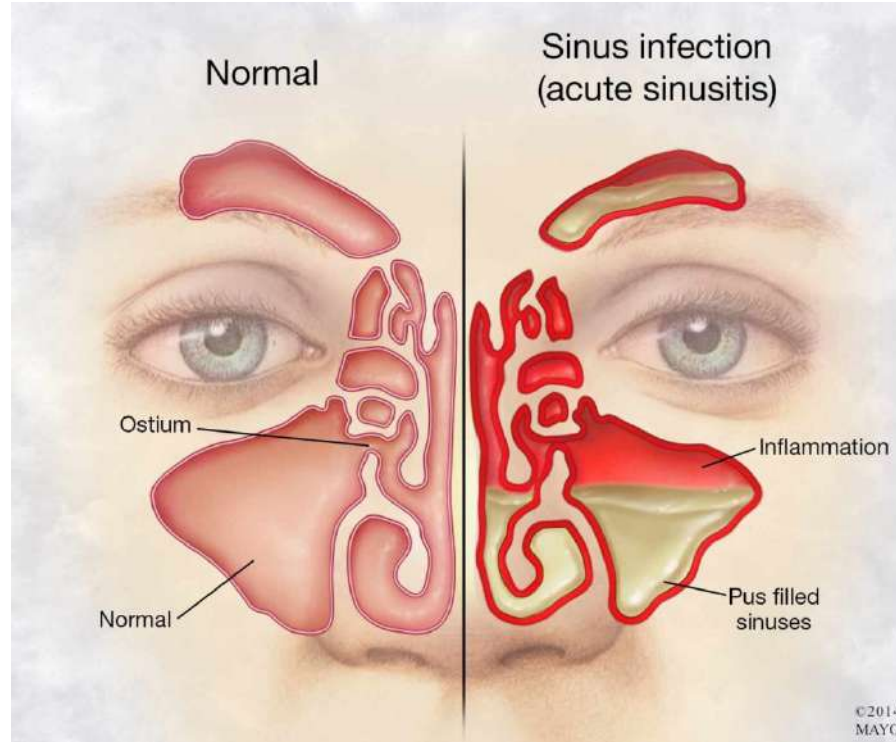


Ne zaman cerrahi?

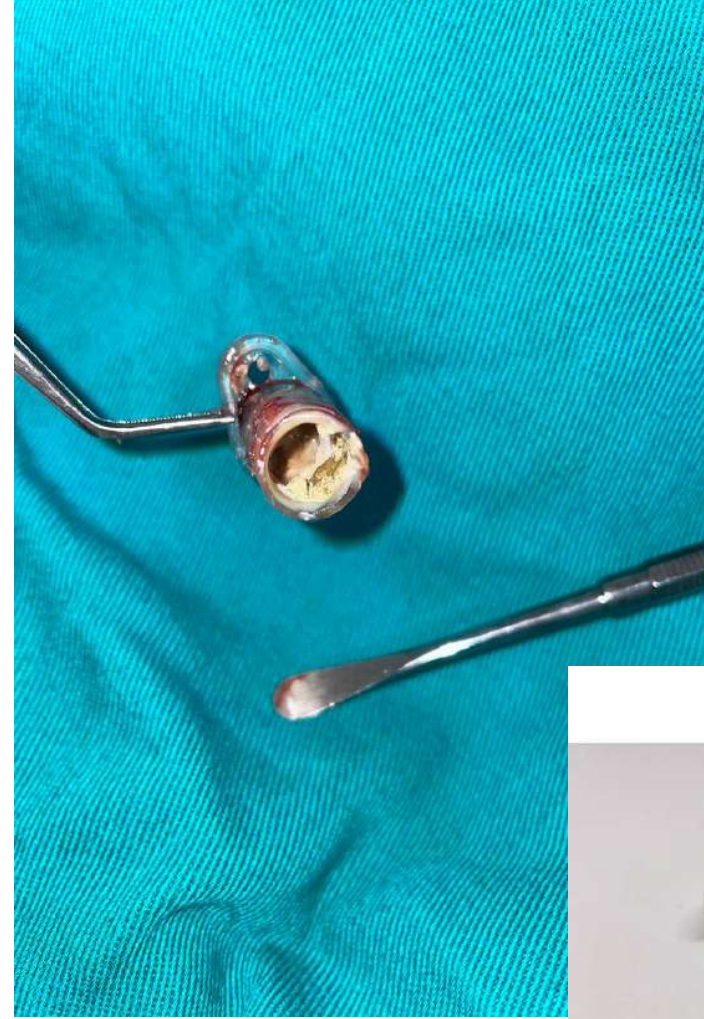
- Kolayca erişilebilen lokalize hastalık (İnvazif fungal sinüzit ve lokalize kutanöz hastalık)
- Aspergillus osteomyeliti ve artritinde, mümkün olduğu durumlarda, vorikonazol ile birlikte cerrahi müdahale önerilmektedir

(Güçlü öneri; orta kanıt seviyesi)

Sinüs drenajının sağlanması ve nüksün önlenmesi için **sinüs ostomisinin genişletilmesi** gerekebilir (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)



Maksiller kemik destrüksiyonu nedeniyle çene cerrahisi



İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Muayene bulguları:

Ateş: 37°C, N:90/dk, Solunum: 18/dk KB:100/60 mm Hg

Palpasyonla sol maksillada hassasiyet +

Laboratuvar Bulguları

- Beyaz Küre Sayısı: 7170 / mm³
- Nötrofil Sayısı: 4870 / mm³
- Lenfosit sayısı: 1660 mm³
- Hemogloblin: 12.8 g/dL

Kreatinin:0.9 mg/dL

AST: 29 U/L

ALT: 20 U/L

Sedimantasyon :17 mm/saat

CRP: 14 mg/dl

HbA1c: 10.4 mmol/mol

- Vorikonazol 6 mg/kg IV yükleme sonrasında 4 mg/ kg IV idame tedavisi başlandı
- İki hafta IV tedavi sonrasında oral ardışık vorikonazol tedavisiyle devam edildi

- Yanakta şişlik hissi dışında şikayeti yok
- GGT iki kat kadar yükseldi. Yakın takip edildi
- HbA1c: 10.4 mmol/mol ---→7.3mmol/mol
- Tedavinin 5. ayında çekilen yüz MR'ında normal olarak raporlandı
- Tedavi altı aya tamamlanarak kesildi

Olgu 2

78 yaşında erkek hasta

Öksürük, balgam ve hafif nefes darlığı

3 ayda 6 kg kaybetmiş (58 kg--->52 kg)

2011 ve 2016 yıllarında mide tümörü nedeniyle opere, sonrasında kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, koroner arter hastalığı

2 Sinovac, 2 Biontech, Kasımda Influenza aşısı



Göğüs hastalıklarına mevcut şikayetlerle başvuruyor

Bilinç açık, oryante, koopere

Ateş: 37°C, N:90/dk, Solunum: 18/dk KB:100/60mm Hg

SO₂:91 (Oda havasında)

Hasta zayıf ve hafif solgun. Sağ orta ve üst servikal LAP

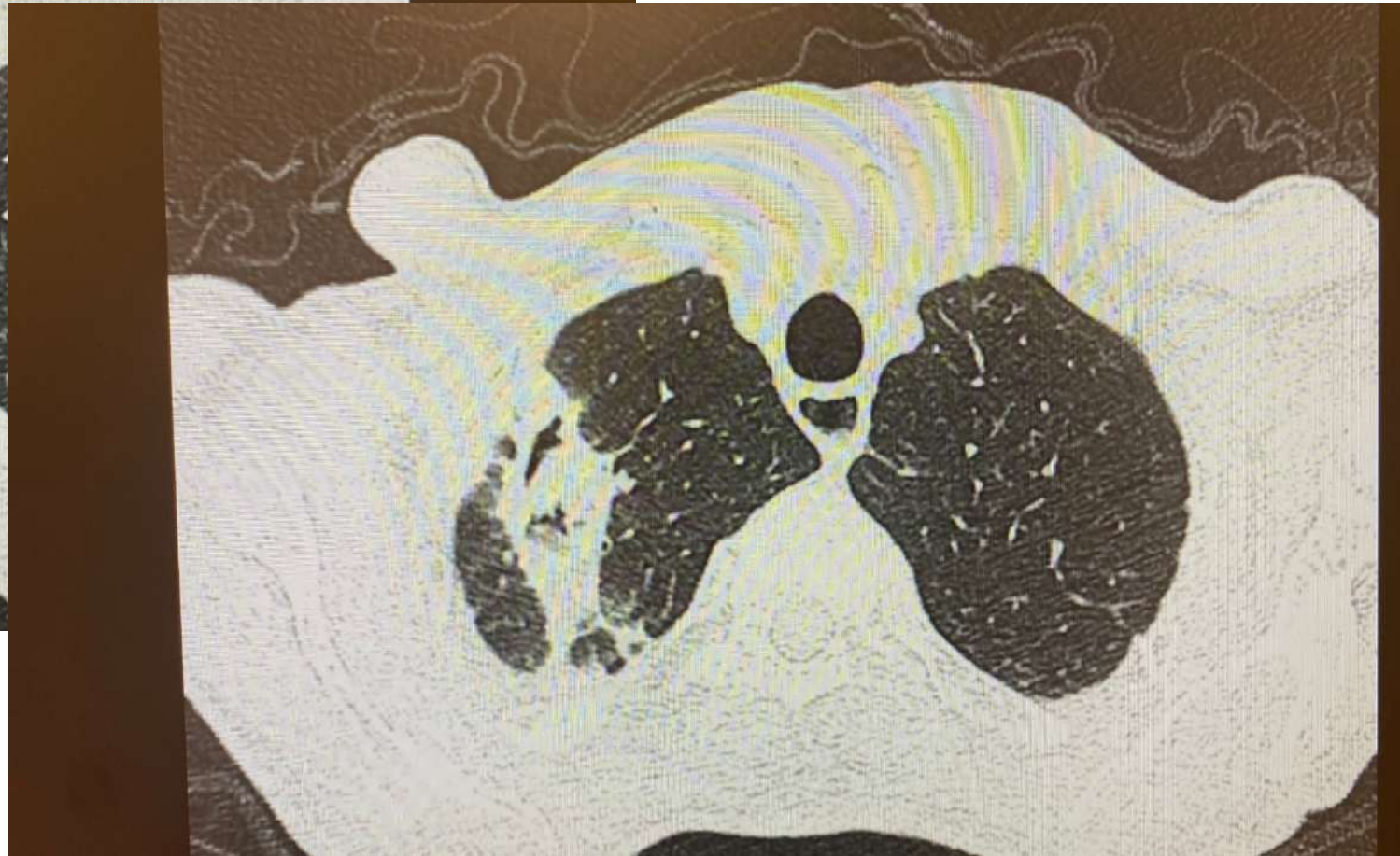
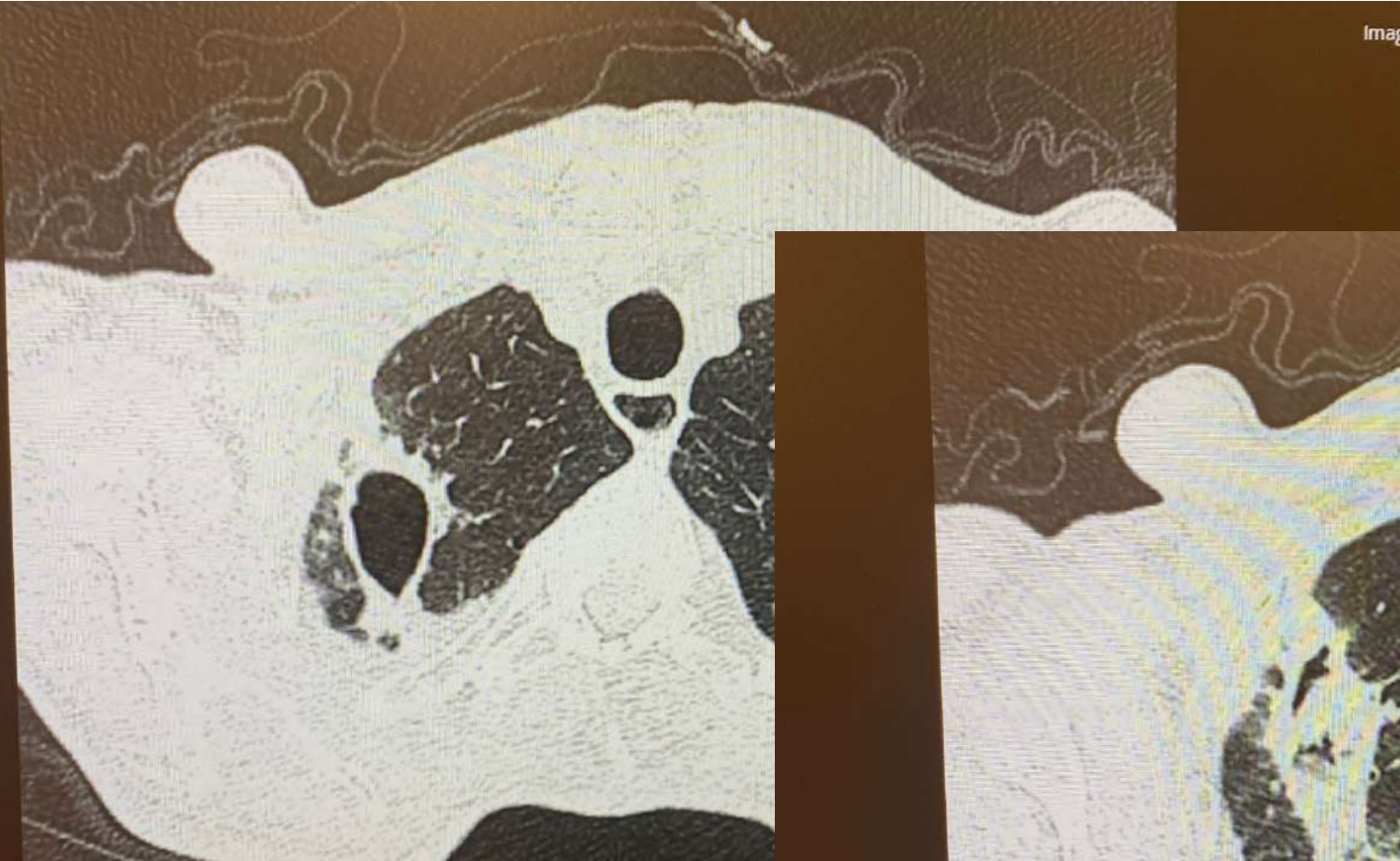
Her iki akciğer solunuma eşit katılıyor. Sağ apekte daha belirgin olan ince raller

- Balgam kültürü: Üreme olmadı
- Gram Boyama : Her alanda > 25 epitel, 5-7 lökosit, Gram pozitif koklar ve az sayıda Gram negatif çomak görüldü.
- SARS-COV-2 PCR: Negatif
- İnfluenza Virus tip A B antijeni : Negatif
- Balgam ARB negatif

- Beyaz Küre Sayısı: 6190 / mm³
- Nötrofil Sayısı: 3300 / mm³
- Lenfosit sayısı: 1900 mm³
- Hemoglobin: 11.1 g/dL

- Kreatinin:1.1 mg/dL
- AST: 29 U/L
- ALT: 20 U/L
- **Sedimentasyon :30 mm/saat**
- **CRP: 23 mg/dl**

Toraks BT



Toraks BT raporu:

Sağ akciğer üst lobda büyüyen **kaviter lezyon** ve lezyon içerisinde yeni gelişen miçetoma, kaviter lezyon çevresinde yeni gelişen **tomurcuklanmış ağaç görünümleri, buzlu cam dansiteleri** ve kümelenmiş nodüller

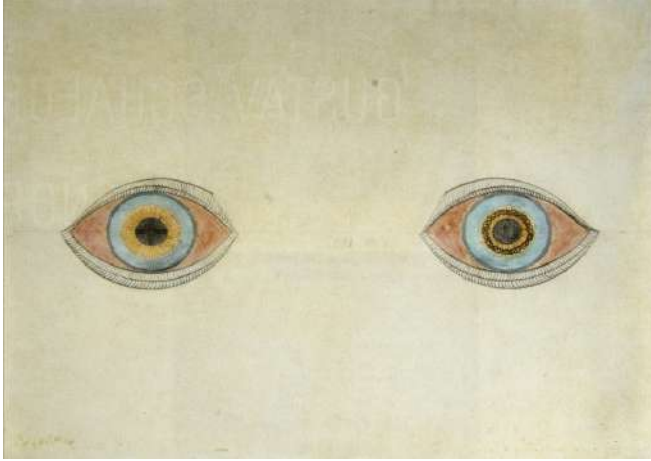
Ayırıcı tanıda öncelikle **kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz ve tüberküloz** düşünülmüştür. Birinci olasılığın daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir. Malignite ile uyumlu bulunmamıştır

Klinik ve radyolojik tanı: **Subakut pulmoner aspergilloz** (eski adıyla kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz)

İnfeksiyon hastalıklarına danışılarak vorikonazol tedavisi başlanıyor

Tedavinin ikinci günde ortaya çıkan görsel halüsinasyonlar nedeniyle tedaviye devam edilemiyor

- Yatırılarak liposomal amfoterisin B tedavisi başlanması planlanıyor



- Yatışının 6. gününde liposomal amfoterisin B tedavisi kesilip vorikonazol oral tedavisine tedavisine geçiliyor

- Vorikonazol tedavisine başladıktan sonra sabaha kadar uyuyamama şikayeti dışında ek bir şikayeti olmayan hasta yatışının 7. gününde öneriler ile birlikte ayaktan izlem alınması planlandı.

Galaktomannan takibi

	11.01.2023	26.01.2023	07.02.2023	26.02.2023
Galaktomannan (Serum)	1.4	0.9	0.7	0.02



Sağ ayak bileği bacakta ağrı, şişlik?

- ALP: 125 U/L (Normal aralıkta)
- Flor: **149 ug/L** (Referans : < 30 ug/L)



Voriconazole-Induced Periostitis Deformans: A Mimicker of Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy

[Karim Ladak, MD*](#) and [Laurence Rubin, MD†](#)

[▶ Author information](#) [▶ Article notes](#) [▶ Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Voriconazol ilişkili periostit

400 mg vorikonazol 65 mg florid içeriyor

- **Kemik matriksinde florid birikimi**
- **Osteblastik aktivitenin tetiklenmesi**

Kemik ağrısı ve şişlik

Serum ALP ve florür seviyesinde yükseklik

Direk grafide periost reaksiyonu

> [Clin Infect Dis.](#) 2014 Nov 1;59(9):1237-45. doi: 10.1093/cid/ciu513. Epub 2014 Jul 3.

Plasma fluoride level as a predictor of voriconazole-induced periostitis in patients with skeletal pain

[Woo J Moon¹](#), [Erica L Scheller²](#), [Anupam Suneja¹](#), [Jacob A Livermore³](#), [Anurag N Malani⁴](#), [Varsha Moudgal⁴](#), [Lisa E Kerr⁵](#), [Eric Ferguson³](#), [David M Vandenberg¹](#)

Affiliations + expand

PMID: 24992954 PMCID: [PMC4351342](#) DOI: [10.1093/cid/ciu513](#)

Klinik semptomlar

- Diffüz kemik ağrısı
 - Myalji
 - Poliartralji
 - Entezit, artrit
-
- En sık: **En sık kosta ve ulna**, daha az görülen yerler arasında tibia, klavikula, femur, radius, fibula, skapula
 - İnflamatuvar olmayan etyoloji nedeniyle, analjeziklere ve kortikosteroidlere yanıtızsız ağrı olabilir



- Plazma florid seviyesi $> 8 \mu\text{mol/L}$ 95% sensitif and 100% spesifik (vorikonazol ilişkili periostit)
- Ancak tanı için şart değil, bazı hastalarda normal ya da düşük florid seviyesi görülebilir.
- Plazma florür seviyesinin ölçülmesi, iskelet ağrısı olan ve hastalarda nükleer tıp yöntemlerinin maliyet etkin bir alternatifi olabilir

Blood Laboratory Values and Periostitis

The average plasma fluoride concentration among patients without periostitis was $3.61 \pm 1.29 \mu\text{mol/L}$, whereas those with periostitis had an average value of $12.78 \pm 0.96 \mu\text{mol/L}$ (laboratory reference $<5.26 \mu\text{mol/L}$) ($P < .001$). Serum ALP was 117 ± 15.7 in those without periostitis and 273 ± 35.6 in those with periostitis (laboratory reference 27–120 IU/L) ($P = .020$).

- Uzun süreli antifungal tedavi gerektiren hastalarda, serum florür seviyelerini etkilemedikleri veya periostite neden olmadıkları için itrakonazol, posakonazol veya isavuconazol gibi alternatif ajanlar kullanılabilir.
- Vorikonazolün kesilmesi mümkün değilse, doz azaltılmalı (%50'sinde ağrıda azalma)

ORIGINAL ARTICLE

Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections

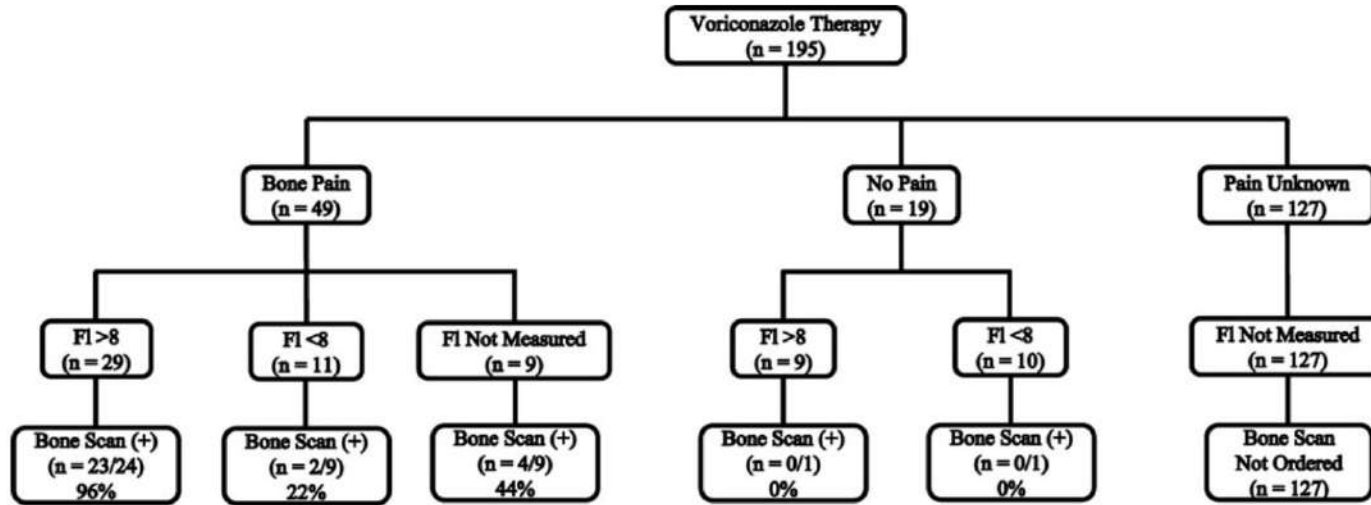


Figure 1. Breakdown of the patients who received voriconazole therapy. Total number of patients who received therapy with voriconazole at St Joseph Mercy Hospital for fungal infections caused by contaminated methylprednisolone injections and their subsequent clinical evaluations. “Bone Pain”: number of patients who reported skeletal pain; “No Pain”: number of patients who had no reported skeletal pain; “Fl > 8”: plasma fluoride levels >8 $\mu\text{mol/L}$, “Fl < 8”: plasma fluoride level <8 $\mu\text{mol/L}$; “Bone Scan (+)”: number of bone scans positive for periostitis and its percentage; “Pain Unknown”: number of patients who did not receive either bone scan or fluoride measurement and therefore were excluded from data extraction; “Fl Not Measured” and “Bone Scan Not Ordered”: these tests were not obtained during the treatment period.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Findings for Fungal Infections Caused by Methylprednisolone Injections

Tom M. Chiller, M.D., M.P.H.&T.M., Monika Roy, M.D., M.P.H., D. J. N. ...
 Alice Guh, M.D., M.P.H., Anurag N. Malani, M.D., R. ...
 Sheree Peglow, M.D., Tom Kerkerling, M.D., ...
 Jevon McFadden, M.D., M.P.H., ...
 Marion Kainer, M.B., B.S., M.P.H., ...
 David Trump, M.D., M.P.H., ...
 Christina Tan, M.D., M.P.H., ...
 Atis Muehlenbachs, M.D., ...
 and John A. ... M.D., for the Multistate Fungal Infection
 Clinical Investigation Team

Exserohilum rostratum

ABSTRACT

BACKGROUND

Since September 18, 2012, public health officials have been investigating a large outbreak of fungal meningitis and other infections in patients who received epidural, paraspinal, or joint injections with contaminated lots of methylprednisolone acetate. Little is known about infections caused by *Exserohilum rostratum*, the predominant outbreak-associated pathogen. We describe the early clinical course of outbreak-associated infections.

METHODS

We reviewed medical records for outbreak cases reported to the Centers for Disease Control and Prevention before November 19, 2012, from the six states with the most reported cases (Florida, Indiana, Michigan, New Jersey, Tennessee, and Virginia). Polymerase-chain-reaction assays and immunohistochemical testing were performed on clinical isolates and tissue specimens for pathogen identification.

RESULTS

Of 328 patients without peripheral-joint infection who were included in this investigation, 265 (81%) had central nervous system (CNS) infection and 63 (19%) had non-CNS infections only. Laboratory evidence of *E. rostratum* was found in 96 of 268 patients (36%) for whom samples were available. Among patients with CNS infections, strokes were associated with an increased severity of abnormalities in cerebrospinal fluid ($P < 0.001$). Non-CNS infections were more frequent later in the course of the outbreak (median interval from last injection to diagnosis, 39 days for epidural abscess and 21 days for stroke; $P < 0.001$), and such infections developed in patients with and in those without meningitis.

Bu hastalarda önemli ayırıcı tanı:

Genellikle COVID-19'dan 1-7 hafta sonra ortaya çıkan ve özellikle alt ekstremitelerde büyük eklem oligoartriti olarak ortaya çıkan reaktif artrit



What I have **LEARNED**

Bu olgulardan neler öğrendik?

- Fungal kültür gönderilmesi konusunda farkındalık artırılmalı
- Seçilmiş olgularda cerrahi
- Vorikonazol kullanımında ortaya çıkan eklem ağrısı, eşlik eden flor ve alkalin fosfataz yüksekliğinde periostit akla gelmeli

Teşekkürler...